

OPTICAL MEASUREMENT OF A FLUORESCENT MARKER IN BRONCHI

Numéro du brevet: WO9940839
Date de publication: 1999-08-19
Inventeur: GORECKI CHRISTOPHE; TOSHIYOSHI HIROSHI;
KAWAKATSU HIDEKI; HERVE THIERRY;
GRIMBERT FRANCIS; BAYAT SAM; BONNOTTE
ERIC
Demandeur CENTRE NAT RECH SCIENT (FR)
Classification:
- Internationale A61B5/00; G01N21/45
- européenne A61B5/00P4; G01N21/45
Numéro de demande WO1998FR02838 19981223
Numéro(s) de priorité: FR19980001877 19980213

Également publié en tant que

FR2774887 (A1)

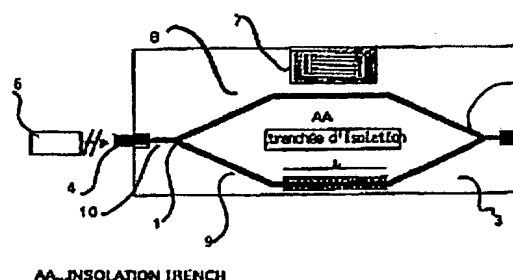
Documents cités:

EP0567447
EP0121831
DE4419586
DE19507909

Report a data error here

Abrégé pour WO9940839

The invention concerns a sensor for measuring the diffusion of a fluorescent marker in cavities, comprising a mach-zehnder interferometer with a reference arm (8) and a measuring arm (9), said reference arm (8) having a sensitive layer deposit whereof the contact with the marker modifies the refractive index.



Les données sont fournies par la banque de données esp@cenet - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

-

•

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : 2 774 887

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 98 01877

⑤① Int Cl⁶ : A 61 B 5/08, G 02 B 6/12, G 01 N 15/00, 21/45

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 13.02.98.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.08.99 Bulletin 99/33.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS Etablissement
public à caractère scientifique et technologique — FR.

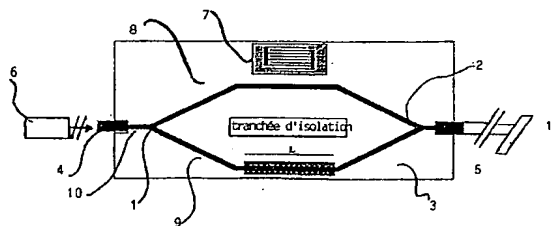
⑦② Inventeur(s) : GORECKI CHRISTOPHE, BON-
NOTTE ERIC, GRIMBERT FRANCIS, KAWAKATSU
HIDEKI, BAYAT SAM, TOSHIYOSHI HIROSHI et
HERVE THIERRY.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BREESE MAJEROWICZ.

⑤④ CAPTEUR OPTIQUE SUR SUBSTRAT DE SILICIUM ET APPLICATION A LA MESURE IN SITU D'UN
MARQUEUR FLUORESCENT DANS LES PETITES BRONCHES.

⑤⑦ La présente invention concerne un capteur de mesure
de la diffusion d'un marqueur fluorescent dans des cavités,
comportant un microinterféromètre de Mach-Zehnder pré-
sentant un bras de référence et un bras de mesure, ledit
bras de référence présente un dépôt d'une couche sensible
dont le contact avec le marqueur spécifique modifie l'indice
de réfraction.



FR 2 774 887 - A1



ss
cc
aa
nn
nn
ee
dd

11 **CAPTEUR OPTIQUE SUR SUBSTRAT DE SILICIUM**
12 **ET APPLICATION A LA MESURE IN SITU D'UN MARQUEUR**
13 **FLUORESCENT DANS LES PETITES BRONCHES**

522 La présente invention concerne le domaine des
00 capteurs optiques miniaturisés, et plus particulièrement les
00 capteurs destinés à la mesure d'un marqueur fluorescent dans
66 de petites cavités, par exemple les petites bronches pour la
mesure in vivo de la perméabilité capillaro-bronchique

10 On connaît dans l'état de la technique des
capteurs optiques miniaturisables, mettant en oeuvre une
sonde interférométrique hétérodyne intégrée sur silicium,
notamment dans les applications biomédicales

15 Le principe de la technique hétérodyne en
interférométrie repose sur la modification de la fréquence
optique sur l'un de bras de l'interféromètre. Les franges
d'interférences peuvent être modulées en phase et détectées
photoélectriquement. La technique permet un accès à la phase
du phénomène observé directement à partir du signal optique.
En comparaison avec les techniques homodynes, associant un
20 comptage de franges aux méthodes d'interpolation linéaire,
la détection hétérodyne présente deux avantages principaux :

- une amélioration de la résolution liée à
l'extraction de phase,
- une meilleure tolérance aux bruits de basses
25 fréquences grâce au décalage du signal utile loin de
parasites externes.

30 La transposition des architectures massives de
l'interférométrie hétérodyne en version fibrée conduit en
général à une dégradation du rapport signal sur bruit, liée
aux perturbations externes et les réflexions parasites. En
outre, les dispositifs de décalage "tout fibre" sont rares
et on se heurte aux problèmes de couplage entre les
modulateurs de phase massifs et l'entrée de la fibre
limitant sérieusement les applications exigeant une
35 miniaturisation de la sonde.

Grâce aux technologies optiques d'intégration sur silicium l'avenir est assuré aux microinterféromètres de très faible taille, pouvant être fabriqués par l'intégration monolithique. L'optique intégrée sur silicium est particulièrement bien adaptée aux applications "capteur biomédical" où l'on dépose sur le bras de mesure de l'interféromètre (généralement la configuration de Mach-Zehnder) une couche sensible "superstrate" en hydrocarbure ou polymère. Quelques exemples typiques de capteurs biologiques et chimiques sont décrits dans les documents suivants :

- "Integrated optical gas sensors using organically modified silicates as sensitive films", Sensors and Actuators B, vol. 11, (1993), pp. 361-374, 4. A. Brandenburg, R. Edelhauser, F. Hutter,

- "Integrated optical sensors for halogenated and non-halogenated hydrocarbons", Sensors and Actuators B, vol. 11, (1993), pp. 207-212, G. Gauglitz, J. Ingenhoff,

- "Influence of thin superstrate films on evanescent waves in surface waveguides", Ber. Bunsenges. Phys. Chem, vol. 11, (1991), pp. 1588-1563, G. Gauglitz, J. Ingenhoff,

- "Integrated optical chemical and direct biochemical sensors", Sensors and Actuators B, vol. 29, (1995), pp. 37-50.

- "Integrated-optics with macro-flow cell", Proc. SPIE, vol. 1793, (1992), pp. 199-211, A.A. Boiarski, J.R. Busch, B.S. Bhullar, R.W. Ridgway, V.E. Wood.

Si de nombreux "bio-capteurs" optiques intégrés sont apparus, ils sont basés principalement sur les techniques homodynes. La technique d'intégration de microsondes optiques se heurte à la difficulté de réaliser une modulation du faisceau de référence nécessaire à l'hétérodynage sur un substrat de silicium jouant un rôle passif.

La présente invention vise à remédier à cet
11 inconvénient en proposant une architecture optique
// originale, notamment pour une application "capteur
22 biomédical" spécifique. Cette architecture ouvre une
55 nouvelle voie de réalisation de la technique hétérodyne
5 22 basée sur un schéma "actif" obtenu grâce à l'interaction
00 entre un faisceau optique se propageant dans un guide
00 silicium monomode et une onde acoustique de surface. Le
66 matériau piézo-électrique nécessaire à la génération d'ondes
10 acoustiques est une couche mince de l'oxyde de zinc.

L'invention vise par ailleurs une application
particulière d'un tel capteur pour l'estimation in vivo de
la perméabilité des parois capillaires dans les petites
bronches. Il n'existe pas, dans l'art antérieur, de procédé
15 ni de dispositif permettant d'estimer in vivo la
perméabilité des parois capillaires dans les petites
bronches.

L'invention répond à ce manque par un procédé et
un dispositif permettant la mesure in situ d'un marqueur
20 fluorescent par un capteur interférométrique, intégré sur
substrat de silicium. Un tel dispositif micro-opto-électro-
mécanique est apte à fournir au domaine médical un outil de
mesure miniature, pouvant fonctionner à distance, in situ et
in vivo.

L'utilité de centrer la mesure sur les petites
25 bronches plutôt que sur les alvéoles, c'est-à-dire de
mesurer in vivo la perméabilité capillaro-bronchique, est de
permettre une quantification de l'inflammation
essentiellement au niveau des bronches d'un diamètre compris
30 entre 0,5 et 3 mm. En effet, ces bronches sont le siège d'un
oedème par augmentation de perméabilité des parois
capillaires dans de nombreuses pathologies inflammatoires,
dont l'asthme. Deux aspects de la perméabilité capillaro-
bronchique peuvent être étudiés : la perméabilité aux
35 liquides et la perméabilité à un indicateur fluorescent. Les
techniques actuelles ne permettent de mesurer la

perméabilité des capillaires que sur une bronche isolée. Ainsi, la perméabilité aux liquides est estimée à partir de la baisse de concentration d'un indicateur fluorescent non-diffusible en fonction du temps, lorsqu'un liquide
5 hyperosmolaire est introduit dans la lumière bronchique. Pour la perméabilité aux solutés, on mesure le passage d'un indicateur perfusé dans la lumière bronchique vers l'épithélium bronchique.

La présente invention sera mieux comprise à la
10 lecture de la description qui suit :

- la figure 1 représente l'architecture d'un microinterféromètre de Mach-Zehnder ;

- les figures 2a et 2b représentent des vues en coupe de deux géométries de guide optique ;

- 15 - La figure 3 représente le profil du mode guidé;

- les figures 4a et 4b représentent deux géométries de guide optique avec la couche "superstrate".

- 20 - la figure 5 représente une vue microphotographique d'une des jonctions Y du microinterféromètre ;

- la figure 6 représente le spectre du signal d'interférences.

Le capteur selon l'invention met en oeuvre une
25 sonde interférométrique hétérodyne intégrée sur silicium.

Le procédé de mesure selon l'invention repose sur l'application à de petites bronches d'une technique de lavage broncho-alvéolaire qui est une technique couramment utilisée en clinique, au cabinet de consultation, ou au lit
30 du malade pour échantillonner le liquide qui tapisse les bronches et les alvéoles pulmonaires à l'état physiologique. Un lavage broncho-alvéolaire standard nécessite l'introduction d'un fibroscope dans les voies aériennes distales, l'instillation du sérum physiologique suivi d'une
35 réaspiration, cette opération étant répétée quatre à cinq fois. Des numérations de cellules et des mesures de

SS
CC
AA
NN
NN
EE
DD
concentration de substances chimiques, hormonales ou
1 pharmacologiques sont ensuite effectuées sur les
11 échantillons de liquide réaspiré. Cette analyse, appliquée à
22 la mesure de la perméabilité capillaro-alvéolaire, permet
55 d'estimer et d'assurer une quantification de l'inflammation
55 pulmonaire surtout au niveau de l'alvéole.

22
00
00
66
L'objectif de l'invention est de mesurer la
perméabilité capillaro-bronchique. L'utilité de cette mesure
est d'assurer une quantification de l'inflammation surtout
10 au niveau des bronches d'un diamètre compris entre 0,5 et 3
mm. En effet, elles sont le siège d'un oedème par
augmentation de perméabilité dans de nombreuses pathologies
inflammatoires allergiques, dont l'asthme, et infectieuses.
En pratique, si elle est précédée d'une saturation du
15 territoire en liquide de lavage, une mesure en continu de la
diffusion d'un indicateur fluorescent de la paroi vers la
lumière bronchique, où serait situé le capteur, devrait nous
permettre de développer une quantification de la
perméabilité. D'autres applications biologiques,
20 pharmacologiques et médicales sont possibles, sachant la
possibilité de fixer des fluorochromes sur les ions et de
nombreuses protéines. La réalisation de ce projet n'est
possible qu'avec une mesure de la fluorescence dans des
bronches d'un diamètre plus petit que celles auxquelles le
25 fibroscope permet actuellement d'accéder, d'où l'intérêt de
disposer d'un capteur de fluorescence miniaturisé.

Des faibles variations de l'indice de réfraction
(10^{-6} à 10^{-5}) peuvent être détectées et quantifiées grâce à
l'interférométrie optique. La configuration intégrée que
30 nous utiliserons est le microinterféromètre de Mach-Zehnder
dont l'architecture est représentée sur la figure 1.

Le microinterféromètre est composé de deux
jonctions (1, 2) Y micro-usinées sur un substrat (3) de
silicium. La connexion par fibre optique (4, 5) (couplage
35 via un V-groove) permet la miniaturisation de la tête
optique et une mesure in situ et in vivo. La source utilisée

sera une diode laser (6). Le faisceau source (10) de l'interféromètre est divisé en faisceau de mesure (9) et en faisceau de référence (8). Le faisceau de référence (8), dont la fréquence est décalée en phase par une modulation acoustique produite par un transducteur piezo-électrique (7), se recombine avec le faisceau de référence (9) sur le photodétecteur (11). La modulation du faisceau de référence de l'interféromètre est obtenue grâce à un transducteur piézo-électrique en couche mince d'oxyde de zinc, déposé à proximité de la couche guidante. Le dépôt d'une couche mince de ZnO d'épaisseur de 2,5 μm est obtenu par sputtering. Les ondes acoustiques de surface sont générées par un transducteur interdigital constitué de deux électrodes métalliques en forme de peigne déposées sur la couche piézo-électrique. Celui-ci délivre un signal de battement, dont la phase sera modulée par la grandeur à mesurer. La modulation acoustique est ainsi un moyen d'hétérodynage optique actif qui améliore la résolution de mesure et permet un accès à la phase du phénomène à mesurer. Pour confiner l'onde acoustique dans la région du bras de référence une tranchée d'isolation est usinée séparant les branches de l'interféromètre.

Les figures 2a et 2b représentent des vues en coupe de deux géométries de guide optique. Le guide optique présente un substrat (20) d'une épaisseur de 2 μm et d'un indice de réfraction $n=1,454$ sur lequel est déposée une couche d'isolation (21), un coeur (22) d'une épaisseur de 0,5 μm en SiON et éventuellement une gaine (23) d'une épaisseur de 1 μm en oxyde de silicium. Pour bénéficier des avantages de la technologie silicium, le guide optique présente une structure multicouche de type substrat Silicium / SiO₂ / SiON / SiO₂. Elle présente une différence d'indice de réfraction $\Delta n=0,066$ entre la couche guidante en SiON et les couches adjacentes en SiO₂. La couche inférieure de SiO₂ constitue une isolation entre le coeur du guide et le substrat de silicium et la couche supérieure peut

éventuellement jouer le rôle de gaine. Les deux structures de guide optique sont fabriquées par dépôt LPCVD (éventuellement PECVD) de couches SiO₂ et SiON. La figure 2(a) représente la structure du guide "rib" et la figure 2(b) illustre la structure du guide "rib inversé". Un saut d'indice nécessaire pour confiner latéralement l'onde guidée est obtenu respectivement par gravure RIE de la couche supérieure de SiON ("rib") ou de la couche inférieure de SiO₂ ("rib inversé").

Le dispositif de mesure va être rendu sensible à la présence d'une substance chimique spécifique grâce au dépôt sur le bras de mesure (9) de l'interféromètre d'une couche supérieure "superstrate" dont le contact avec le liquide à détecter modifiera l'indice de réfraction de cette fenêtre "sensible". Une telle variation de l'indice entraîne une modification de l'indice de réfraction effective du guide optique et produit une variation de chemin optique, concrétisée par un décalage de franges. La sensibilité de mesure est directement proportionnelle à la longueur de la fenêtre sensible. Au contact avec le liquide à mesurer l'indice de réfraction effectif de structure guidée sera modifié d'une quantité neff entraînant une modulation du signal d'interférences telle que

$$\frac{I(\Delta\Phi)}{I_0} = \frac{1}{2} \left[1 + \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda} L \Delta n_{eff}\right) \right]$$

où I() est l'intensité lumineuse de la figure d'interférences, λ est la longueur d'onde de la lumière incidente et L représente la longueur de la fenêtre sensible.

L'originalité de l'invention est de réaliser une mesure quantitative et peu invasive de la perméabilité capillaire des petites bronches in vivo, avec une technique applicable à l'homme. En pratique, un capteur miniaturisé situé au niveau de la lumière bronchique (préalablement remplie de liquide) doit permettre une mesure en continu de la diffusion d'un indicateur fluorescent de la circulation

vers la lumière bronchique. Ceci devrait nous permettre de développer une quantification de la perméabilité capillaire bronchique et de l'inflammation bronchique. D'autres applications biologiques, pharmacologiques et médicales sont
5 possibles, sachant la possibilité de quantifier des échanges d'ions et de nombreuses protéines grâce à des indicateurs fluorescents spécifiques. Les fonctionnalités recherchées sont la miniaturisation et l'accroissement de performances à moindre coût. Ceci est rendu possible par le fait que la
10 concentration du marqueur fluorescent à mesurer est très faible, surtout au début de la mesure, et aussi par le fait que le matériel utilisé devra être jetable.

Un autre aspect original du dispositif intégré selon l'invention est le transducteur piézo-électrique (7)
15 permettant de créer un signal d'interférences modulé en phase ce qui constitue une nouvelle voie pour la réalisation de microcapteurs optiques hétérodynes intégrables à base de silicium. La modulation de phase du faisceau de référence de l'interféromètre sera obtenue grâce à un transducteur piézo-
20 électrique en couche mince d'oxyde de zinc déposé à proximité de la couche guidante. L'oxyde de zinc possède une structure hexagonale et pour obtenir des ondes acoustiques de surface la croissance de la couche doit être telle que l'axe C de symétrie du cristal soit orthogonal au substrat :
25 la direction de propagation de l'énergie est alors colinéaire à la direction de propagation de l'onde acoustique. Le dépôt d'une couche mince de ZnO est obtenu par sputtering. Les ondes acoustiques de surface seront générées par un transducteur interdigital constitué de deux
30 électrodes métalliques en forme de peigne déposées sur la couche piézo-électrique.

Un des éléments essentiels du dispositif intégré est le matériau de la couche supérieure "superstrate" dont le choix approprié définit à la fois la sensibilité et la
35 gamme spectrale de mesure. Les polymères dont les

caractéristiques optiques optimales sont les suivantes sont
particulièrement adaptés :

- l'indice de réfraction doit être inférieur à
l'indice de réfraction du coeur de guide ($n=1,51$) afin de
permettre le confinement latéral du faisceau guidé. Cet
indice de réfraction doit être aussi proche que possible de
l'indice de réfraction de la couche SiO_2 ($n=1,454$). Ce choix
permet d'éviter en outre les trop grosses désadaptations
d'indice à la transition guide/zone sensible, créatrices de
réflexions.

- la variation relative de l'indice de réfraction
du polymère, produite par le contact avec le marqueur
fluorescent à détecter, doit être aussi grande que possible
afin d'assurer une bonne résolution de mesure. La valeur
maximale de l'indice de réfraction, atteinte par le
polymère, doit être toujours inférieure à celle de l'indice
de réfraction du coeur du guide ($n=1,51$).

- le polymère doit présenter une bonne
sélectivité au marqueur fluorescent à détecter,
- le pic d'absorption de la couche polymère doit
se situer autour de 520 nm.

La figure 3 représente le profil du mode guidé.

La combinaison de deux guides optiques
précédemment décrits en référence aux dessins de la figure 2
avec la fenêtre "sensible" en polymère, va conférer un
aspect original au dispositif de mesure. Rappelons que dans
un guide optique le champ électrique qui se propage peut
être décomposé schématiquement en mode fondamental d'ordre 0
(appelé TE_{00}) situé au centre du coeur et une partie
évanescence se propageant à l'extérieur du coeur (fig. 3).

Pour obtenir une bonne précision de mesure on
doit "privilégier" la partie évanescence du mode guidé car
c'est elle qui reste en contact avec la couche sensible en
polymère. En effet, il faut travailler avec des modes guidés
transportant l'énergie préférentiellement dans les queues
évanescences, pour augmenter l'effet du milieu extérieur sur

la propagation. Il faut donc utiliser des modes d'ordre élevé (ne pas travailler avec le mode 0) qui se propagent plus dans la gaine que dans le coeur et opter pour un guide à "coeur exposé" au moins dans la partie où se fait la
5 mesure (fenêtre sensible).

Les figures 4a et 4b représentent la structure dans la région "sensible" selon deux géométries de guide optique avec la couche "superstrate". Dans le cas du guide "rib" (fig. 4a) la couche de polymère est déposée
10 directement sur la jonction Y, sans que la structure de base soit modifiée. Cette structure est couramment utilisée (Référence 4). Le dépôt est facile à réaliser et de très grandes longueurs de la fenêtre sensible peuvent être fabriquées (plusieurs centimètres). Le principal défaut de
15 cette configuration est que le coeur du guide "mis à nu" rend la structure sensible à toutes les modifications de l'indice de réfraction du milieu extérieur car la queue évanescente se propage dans l'air libre entourant le guide optique. Par ailleurs, dans certaines applications
20 biomédicales où la mesure est effectuée dans des liquides "agressifs" (sang), l'exposition du coeur de guide peut s'avérer gênante. Dans le cas du "rib inversé" (fig. 4b) la couche de polymère remplace la couche supérieure du SiO₂ dans la zone de mesure. Le coeur du guide est ainsi "mis à nu"
25 localement et l'on utilise le polymère comme "superstrate" pour le confinement latéral. Pour cela on creuse une tranchée dans la couche supérieure de SiO₂ et on la remplit avec le polymère. Cette architecture originale permet d'isoler le mode guidé des perturbations extérieures.
30 En revanche, les pertes optiques étant beaucoup plus élevées dans le polymère (de l'ordre de 3 dB/cm) que dans la couche de SiO₂ (0,1-0,5 dB/cm). Un déséquilibre entre le bras de référence et le bras de mesure de l'interféromètre est créé, entraînant une restriction sur la taille de la fenêtre
35 sensible. Cette structure est avantageuse lorsqu'on doit fabriquer des jonctions Y relativement courtes (1-2 cm).

L'architecture proposée est un interféromètre de Mach-Zehnder composé de deux jonctions Y. La technologie du guide d'onde est multicouche de type SiO₂/SiON/SiO₂ (guide de type "strip-load").

La figure 5 représente une vue microphotographique d'une des jonctions Y du microinterféromètre.

En présence de la modulation acoustique, le signal d'interférences contient des battements dont la fréquence est celle de la modulation acoustique. Ce résultat est illustré par la figure 6 qui représente le spectre du signal d'interférences où apparaissent trois harmoniques différentes. La composante d'ordre un est située à la fréquence porteuse acoustique (48 MHz) et les ordres secondaires correspondent aux multiples entiers de celle-ci.

Le lavage broncho-alvéolaire est effectué "à saturation", ce qui permet de réaspirer un échantillon de liquide de lavage :

- représentatif de l'ensemble du territoire broncho-alvéolaire lavé,
- de le normaliser à un volume alvéolaire quantifié par dilution d'un indicateur ajouté au liquide instillé.

L'indicateur utilisé est avantageusement un dextran neutre (macromolécule sans activité biologique) déjà utilisé chez l'homme, de poids moléculaire de 70000, sur lequel est fixé un isothiocyanate de fluorescéine. Ce dextran est administré en perfusion continue dans le sang pendant une heure tandis que l'on procède à un lavage broncho-alvéolaire séquentiel au cours de la deuxième demi-heure.

R E V E N D I C A T I O N S

- 1 - Capteur de mesure de la diffusion d'un marqueur fluorescent dans des cavités caractérisé en ce qu'il comporte un microinterféromètres de Mach-Zehnder
5 présentant un bras de référence et un bras de mesure, ledit bras de référence présentant un dépôt d'une couche sensible dont le contact avec le marqueur spécifique modifie l'indice de réfraction.
- 10 2 - Capteur de mesure de la diffusion d'un marqueur fluorescent selon la revendication 1 caractérisé en ce que le microinterféromètre est composé de deux jonctions (1, 2) Y micro-usinées sur un substrat (3) de silicium, d'une source formée par une diode laser (6), le faisceau
15 source (10) de l'interféromètre étant divisé en faisceau de mesure (9) et en faisceau de référence (8) dont la fréquence est décalée en phase par une modulation acoustique produite par un transducteur piezo-électrique (7), le faisceau de mesure (8) se recombinaut avec le faisceau de référence (9)
20 sur un photodétecteur (11).
- 3 - Capteur de mesure de la diffusion d'un marqueur fluorescent selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que les bras de mesure (8) et de référence
25 (9) sont constitués par des guides d'onde multicouche de type SiO₂/SiON/SiO₂.
- 4 - Capteur de mesure de la diffusion d'un marqueur fluorescent selon l'une quelconque des
30 revendications 1 à 3 caractérisé en ce que le microinterféromètres présente une fenêtre sensible de longueur L permettant le contact du liquide marqué avec le bras de mesure.
- 35 5 - Capteur de mesure de la diffusion d'un marqueur fluorescent selon l'une quelconque des

ss
cc
aa
nn
nn
ee
dd

revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la couche
11 sensible est formée par un polymère.

//

22

55

5// 6 - Capteur de mesure de la diffusion d'un
22 marqueur fluorescent selon la revendication 5 caractérisé en
00 ce que le bras de mesure (9) présente une couche de polymère
00 est déposée directement sur la jonction Y, sur le coeur (22)
66 du guide.

10

7 - Capteur de mesure de la diffusion d'un
marqueur fluorescent selon la revendication 5 caractérisé en
ce que le bras de mesure (9) présente une couche de polymère
remplaçant la couche supérieure de l'isolation SiO₂ dans la
zone de mesure.

15

8 - Application d'un Capteur de mesure selon
l'une quelconque des revendications précédentes pour
l'estimation in-situ de la perméabilité capillaro-
bronchique.

20

9 - Système pour l'estimation in-situ de la
perméabilité capillaro-bronchique caractérisé en ce qu'il
comporte un capteur conforme à l'une au moins des
revendications 1 à 7 et un liquide comprenant un dextran
25 neutre sur lequel est fixé un isothiocyanate de
fluorescéine.

10 - Système pour l'estimation in-situ de la
perméabilité capillaro-bronchique selon la revendication 9
30 caractérisé en ce que le capteur est à usage unique.

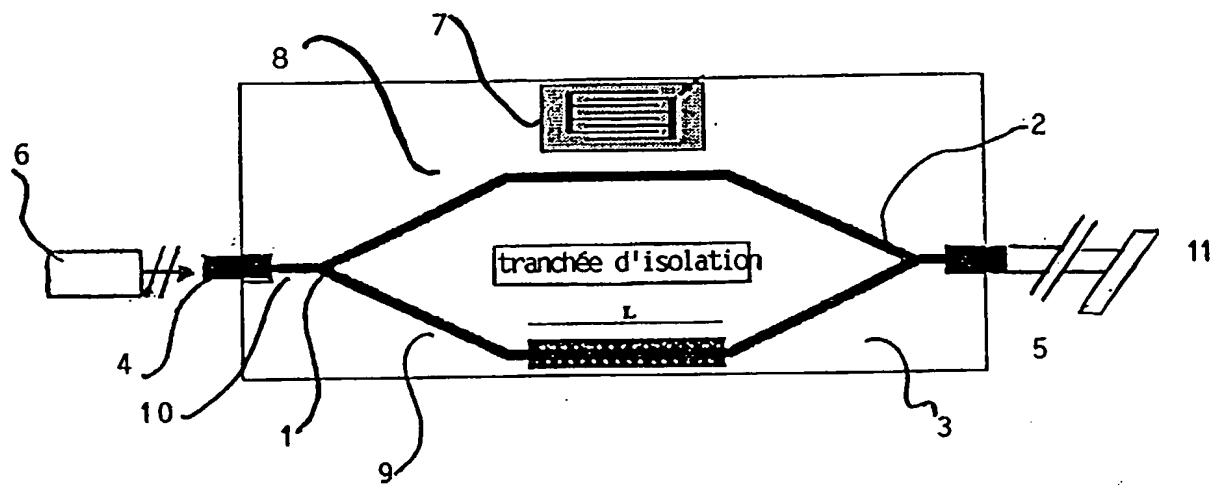


Fig.1

SS
CC
aa
nn
nn
ee
dd

2774887

2/4

11
//
22
55
//
22
00
00
66

Fig. 2a

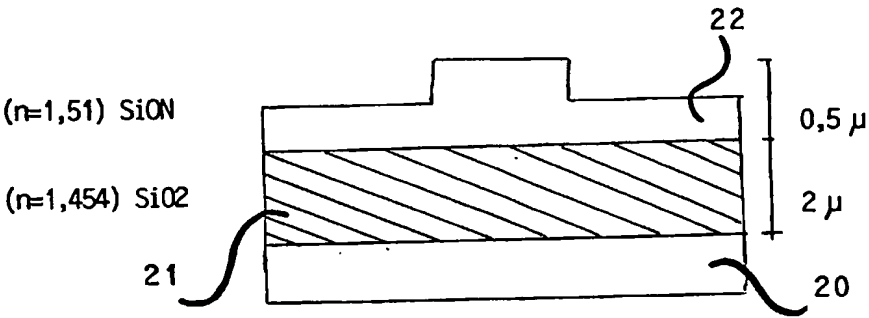
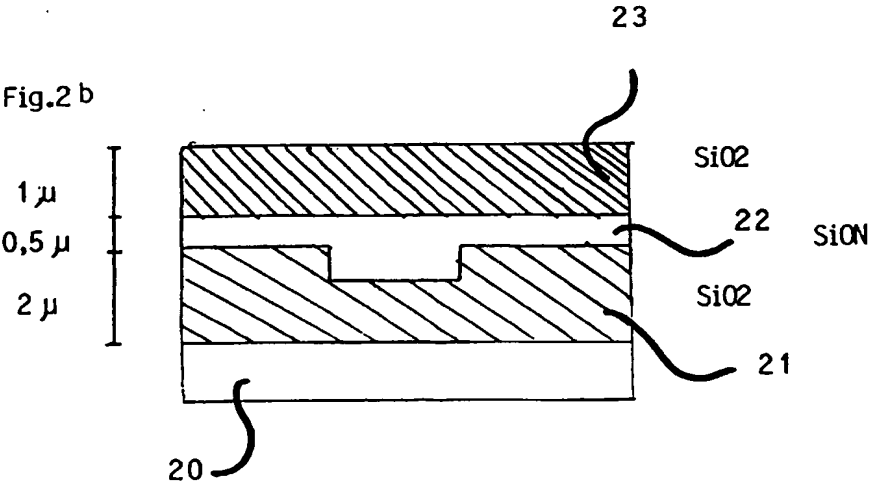


Fig.2 b



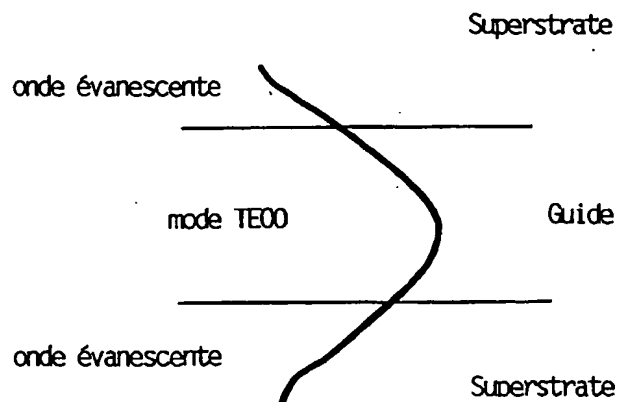
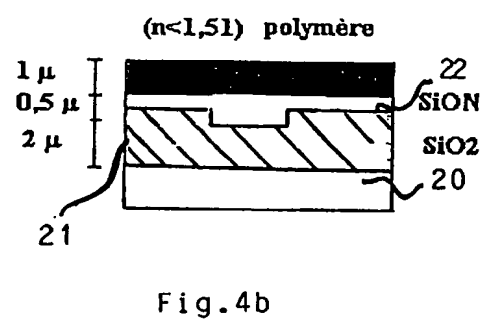
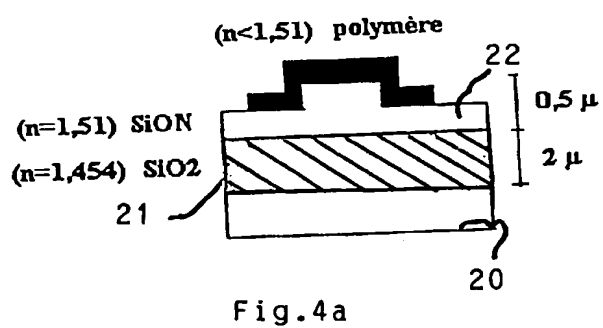


Fig.3



2025/04/11 09:33:41

2774887

4/4

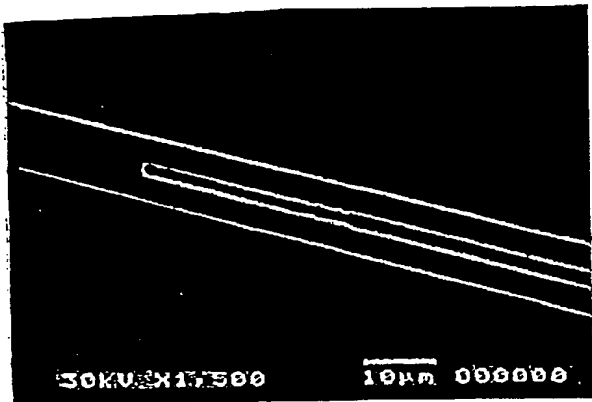


Fig.5

Modulation spectrum at 7 mW SAW power

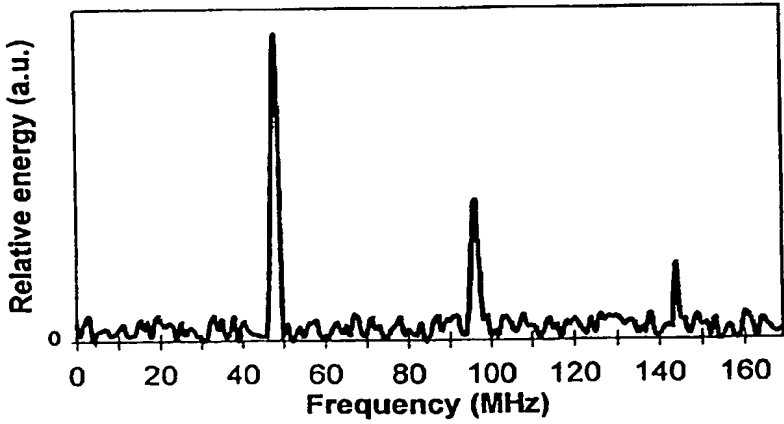


Fig.6

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 556551
FR 9801877

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 567 447 A (AVL MEDICAL INSTRUMENTS) 27 octobre 1993 * page 1, ligne 36 - ligne 55 * * page 4, ligne 4 - ligne 19 *	1,5,8
A	EP 0 121 831 A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT) 17 octobre 1984 * page 3, ligne 6 - ligne 10 * * page 3, ligne 23 - page 4, ligne 7 * * page 5, ligne 13 - page 6, ligne 8 *	1,3,5
A	DE 44 19 586 A (JENOPTIK G.M.B.H.) 7 décembre 1995 * colonne 1, ligne 1 - ligne 18 * * colonne 1, ligne 57 - colonne 2, ligne 55 * * colonne 5, ligne 22 - ligne 57 *	1,3,4
A	DE 195 07 909 A (FORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE G.M.B.H.) 12 septembre 1996 * colonne 2, ligne 4 - ligne 49 * * colonne 4, ligne 4 - ligne 32 *	1,2
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61B G01N
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
22 octobre 1998		Rieb, K.D.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C19)

This Page Blank (uspic,

Scanned 11/25/2025

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox

This Page Blank (uspto)